

Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) EP 1 029 892 A1

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:  
23.08.2000 Patentblatt 2000/34

(51) Int. Cl. 7: C08L 5/00, A61L 15/28,  
A61K 9/20

(21) Anmeldenummer: 99102499.3

(22) Anmeldetag: 10.02.1999

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU  
MC NL PT SE  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
AL LT LV MK RO SI

(71) Anmelder: Dr. Suwelack Skin & Health Care AG  
48727 Billerbeck (DE)

(72) Erfinder:  
• Bäumer, Dietrich Dr.  
32139 Spenge (DE)  
• Kahmann, Uwe Dr.  
33813 Oerlinghausen (DE)

• Suwelack, Wolfgang  
48723 Billerbeck (DE)  
• Tewes-Schwarzer, Petra  
48308 Senden (DE)

(74) Vertreter: Sieckmann, Ralf, Dr. et al  
Cohausz Hannig Dawidowicz & Partner  
Patent- und Rechtsanwaltskanzlei  
Schumannstrasse 97  
40237 Düsseldorf (DE)

Bemerkungen:

Geänderte Patentansprüche gemäss Regel 86 (2)  
EPÜ.

(54) **Polysaccharid-, insbesondere paramylonenthaltendes gefriergetrocknetes Mittel, seine Herstellung und Verwendung**

(57) Die Erfindung betrifft ein Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß es 80 bis 100 Gew.-%, vorzugsweise 82 bis 99 Gew.-% gefriergetrocknete natürliche Polysaccharide und bis zu 20 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis

18 Gew.-% gefriergetrocknete modifizierte Polysaccharide enthält, vorzugsweise ein Mittel, welches als natürliches Polysaccharid 0,1 bis 100 Gew.-% gefriergetrocknetes Paramylon enthält, seine Herstellung und Verwendung.

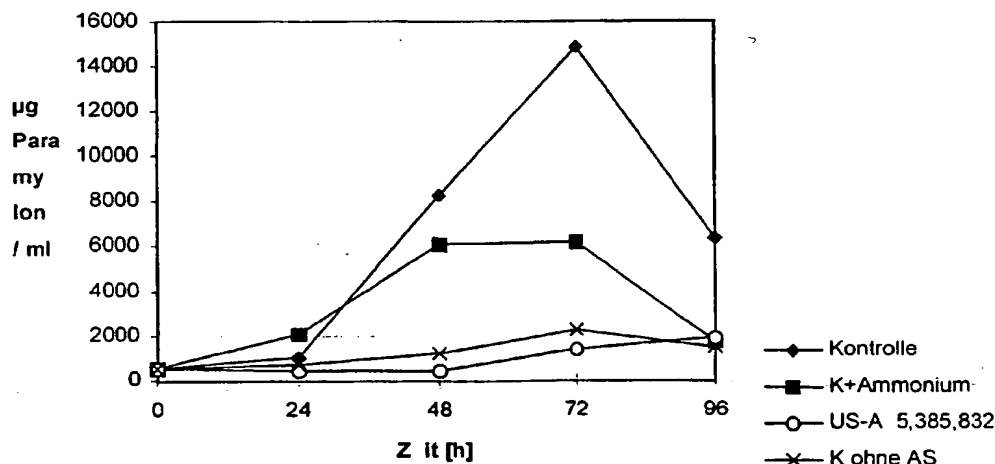


Fig. 2

## Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein polysaccharid-, insbesondere paramylonenthaltendes gefriergetrocknetes Mittel zur topischen, parenteralen oder peroralen Verabreichung, ein Verfahren zur Herstellung des vorgenannten Mittels sowie die Verwendung des Mittels als Biomatrix, als Nahrungsergänzungsmittel, und Verabreichung von Kosmetika oder Pharmazeutika.

### Stand der Technik

[0002] Es ist beispielsweise aus der US-A 5158772 bekannt, topische kosmetische und pharmazeutische Zusammensetzungen zur Anwendung auf der Haut einzusetzen, die als Träger ein  $\beta$ -1,3-Glucan Polysaccharidpolymer enthalten, welches das Reservekohlehydrat aus *Cellumomonas flavigena* oder seiner genetischen Klone darstellt. Dieses  $\beta$ -1,3-Glucan gehört gemäß seiner IR- und NMR spektroskopischen Daten zur Untergruppe der Curdianpolysaccharide und zeigt aber anders als diese mit Polymerisationsgraden 200 bis 400 abweichend einen Wert von etwa 550.

[0003] Aus der EP-B 417 254 = US-A 5 385 832 ist die Herstellung und Weiterverarbeitung eines aus *Euglena-Zellen* gewonnenen  $\beta$ -1,3-Glucans bekannt, bei dem nach dem Kultivieren die Zellen vom Kulturüberstand getrennt, die Zellen zerstört und mittels eines organischen Lösemittels extrahiert, Zellmasse abgetrennt und das erhaltene  $\beta$ -1,3-Glucan gewaschen wird. Dieses  $\beta$ -1,3-Glucan soll in der Medizin ebenso eingesetzt werden können wie in der Kosmetik oder als Lebensmittel. Das erfindungsgemäße Herstellverfahren unterscheidet sich hiervon durch die Vermeidung von giftigen organischen Extraktionsmitteln, wie Methanol und Chloroform, und liefert das  $\beta$ -1,3-Glucan Paramylon bereits innerhalb weniger Tage in Reinheiten weit oberhalb des durch eine lösemittelhaltige Extraktion erzeugten Glucans von nur oberhalb 95 bis 97 %, nämlich von meist mehr als 99 bis 99,5 Gew.-%. Eine Nachstellung des einzigen Ausführungsbeispiels, wie nachstehend diskutiert, zeigte weiter aufgrund der fehlenden essentiellen Aminosäuren, ein für ein technisch realistisches Kultivierungsverfahren völlig unzureichendes Zellwachstum.

[0004] Die DE-C 43 28 329 betrifft eine gefriergetrocknete Biomatrix zur topischen Applikation, die 10 bis 80 Gew.-% natürliche und 20 bis 90 Gew.-% modifizierte Polysaccharide enthält.

[0005] Aus der EP-A 0 317 079 ist ein Mittel bekannt, bei dem die Inhaltsstoffe praktisch ohne Verbund, jedoch in gepreßter Form in Kapseln eingebracht oder zu Tabletten verpackt werden. Nach dem Einnehmen löst sich die Kapsel bzw. die gepreßte Tablette im Magen auf, die Inhaltsstoffe bilden in gequollener Masse, die im Magen befindlich Flüssigkeit bindet und wird über den Verdauungstrakt abgebaut bzw. wieder ausge-

schieden. Da das Mittel kein Brennstoff hat, dem Körper jedoch ein Sättigungsgefühl aufgrund der im Magen befindlichen Quellmasse vorgetäuscht wird, wird die Nahrungsaufnahme ohne große Überwindung zum Zweck der Gewichtsreduktion eingestellt bzw. vermindert werden. Da die Quellmasse im wesentlichen ungebunden ist, wird sie relativ schnell aus dem Magen in den weiteren Verdauungstrakt abgeleitet, weshalb das dadurch hervorgerufenen Sättigungsgefühl nur vergleichsweise kurze Zeit anhält.

[0006] Die DE 29 723 220 betrifft ein Mittel zur peroralen Verabreichung, enthaltend wenigstens einen komprimierten, nicht toxischen Träger, der wenigstens zum Teil über den Verdauungstrakt abbaubar, abgebaut, abgeführt und/oder abführbar ist, wobei der Träger nach der Expansion im Magen eine schwammartige und wenigstens teilweise eine Collagenstruktur aufweist.

[0007] Die Europäische Patentanmeldung 0 202 159 beschreibt eine Vorrichtung aus wenigstens einem im Magen löslichen Polymer und wenigstens einem nicht löslichen Polymer, wobei das nicht lösliche Polymer u. a. aus nicht wasserlöslichen Cellulosen ausgewählt ist.

[0008] Die EP-A 0 471 217 (und teilweise entsprechend die prioritätsbegründende DE-A 40 25 912) betrifft ein Mittel zur oralen Einnahme mit einem im Magen löslichen und den Inhalt freigebenden Behältnis, das mit einem beim Freisetzen volumenvergrößernden, nicht toxischen und brennstoffarmen Stoff gefüllt ist, der innerhalb des Verdauungstraktes abbaubar oder über diesen abführbar ist, wobei der Stoff ein Schwamm ist, der in komprimierter Form im Behältnis angeordnet ist und durch das Behältnis in dieser komprimierten Form gehalten wird. Dieser besagte brennstoffarme Stoff ist vorzugsweise ein Cellulose-Schwamm oder ein Polyurethan-Schaumstoff. Dieses vorgenannte Verfahren ist allerdings in der Praxis wenig ausführbar, da der Einsatz eines Polyurethan-Schaumstoffs als komprimierter, expandierbarer Stoff sowohl in der Bundesrepublik Deutschland als auch in weiteren ausländischen Staaten nach der Zusatzstoff-Rahmen-Richtlinie 89/107/EWG bzw. der Richtlinie über sonstige Zusatzstoffe in der EG nicht zugelassen ist. Darüber hinaus scheint auch die spezielle erstmals in der Nachanmeldung angesprochene Schwamm- oder Aveolar-Cellulose wenigstens nach den lebensmittelrechtlichen Bestimmungen nicht zugelassen, da dort ausschließlich mikrokristalline Cellulose und Pulvercellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Methylethylcellulose und Natriumcarboxymethylcellulose zugelassen sind. Auch ist das in der vorgenannten Patentanmeldung beschriebene Mittel insofern technisch aufwendig gestaltet, als es als zwingenden Bestandteil stets ein im Magen lösbares und den Inhalt freigebendes Behältnis, also konkret ein Hartgallantikapill voraussetzt.

[0009] Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Mittel zur topischen, parenteralen oder peroralen Verabreichung bereitzustellen, das gegen-

über den vorgenannten einfachen Quellmassen oder Quillmassen in Schwammform technisch einfacher und in hoher Reinheit hergestellt wird, und insbesondere lebensmittelrechtlich zugelassen ist.

[0010] Diese Aufgabe wird durch den Einsatz eines polysaccharidhaltenden, insbesondere paramylonhaltenden gefriergetrockneten Mittels, gelöst.

[0011] Die vorliegende Erfindung betrifft somit ein Mittel, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß es 80 bis 100 Gew.-%, vorzugsweise 82 bis 99 Gew.-% gefriergetrocknete natürliche Polysaccharide und bis zu 20 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 18 Gew.-% gefriergetrocknete modifizierte Polysaccharide enthält.

[0012] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist es ein Mittel, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß es als natürliches Polysaccharid 0,1 bis 100 Gew.-% gefriergetrocknetes Paramylon enthält.

[0013] Das vorgenannte gefriergetrocknete Polysaccharid wird in an sich bekannter Weise erhalten. Wir verweisen z.B. auf E. Ziegler, Die natürlichen und künstlichen Aromen, Heidelberg, 1982, Kapitel 4.3 Gefrier-trocknen und die dort angegebene Literatur sowie auf die DE 43 28 329.

[0014] Das vorgenannte gefriergetrocknete Paramylon wird erhalten durch Kultivierung von *Euglena*-Zellen in einem Kulturmedium, Abtrennung der *Euglena*-Zellen aus dem Kulturmedium, Isolierung des Paramylons aus den *Euglena*-Zellen, Reinigung des Paramylons, gegebenenfalls unter Zusatz von modifizierter Polysaccharide sowie gegebenenfalls biologischer aktiver Wirkstoffe und Abkühlung und anschließende Gefriertrocknung.

[0015] Unter *Euglena*-Zellen im Sinne der vorliegenden Erfindung können jegliche Spezies eingesetzt werden, beispielsweise *Euglena gracilis*, *Euglena intermedia*, *Euglena piride* und andere Euglenoide, z. B. *Astasia longa*. Bevorzugt ist der Einsatz von *Euglena-gracilis*.

[0016] Hierbei ist es bevorzugt, daß die Isolierung des Paramylons aus den *Euglena*-Zellen ohne Zusatz organischer Lösungsmittel aber durch Zusatz wenigstens eines Tensids erfolgt.

[0017] Obgleich durch das vorgenannte Verfahren sämtliche Algen der Klasse *Euglena* eingesetzt werden können, wie sie beispielsweise auch in der vorgenannten EP-B 417 254 im einzelnen erläutert sind, ist es bevorzugt als Alge insbesondere *Euglena-gracilis*-Zellen einzusetzen.

[0018] Weiterhin ist es bevorzugt, daß der im Rahmen des erfindungsgemäßen Mittels eingesetzte Träger durch eine Kultivierung der *Euglena*-Zellen als Fed-Batch-Kultivierung durchgeführt wird.

[0019] Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird das für den späteren Einsatz als Träger verwendete Paramylon aus den *Euglena*-Zellen mittels eines weitgehend biologisch abbaubaren Tensids isoliert, welches ausgewählt ist aus nicht-ionischen oder anionischen Tensiden.

[0020] Als anionische Tenside kommen Sulfonate,

wie beispielsweise Alkylbenzolsulfonat, Alkylsulfonate,  $\alpha$ -Olefin-sulfonate, Sulfofettsäureester, Sulfobernsteinsäureester, Sulfosuccinamate, Acyloxyalkansulfonate, Acylaminoalkansulfonate, Sulfate, Carboxylate, Alkyl-ethersulfate, Alkylarylethersulfate und Alkylethercarboxylate in Betracht.

[0021] Als nicht-ionische Tenside kommen beispielsweise Polyglykolether, wie Alkylpolyglykolether, Alkylaryl-polyglykolether, Acylamidpolyglykolether, Alkylamin-polyglykolether, Ethylenoxid-Propylenoxid-Addukte wie Alkyl-Ethylenoxid-Propylenoxid-Addukte, Polypropylen-oxid-Polyethylenoxid-Addukte, trifunktionelle Ethylen-oxid/Propylenoxid-Addukte, tetrafunktionelle Ethylen-oxid/Propylenoxid-Addukte, Polyolester wie beispielsweise Zuckerester, die auch unter der Bezeichnung Alkylpolyglykosid bekannt sind, Polyolpolyglykolether, Fettsäurealkanolamide, Fettsäuremonoethanolamide, Fettsäurediethanolamide und Aminoxyde.

[0022] In der US-A 5,385,832 wird nun im Ausführungsbeispiel ein Kulturmedium beschrieben, das als Stickstoffquelle Ammoniumsulfat verwendet und zwar in Konzentrationen von mehr als 1,9 g/Liter. Dies entspricht einer Ammoniumkonzentration von mehr als 600 mg/Liter, die *Euglena* bereits im Wachstum und auch bei der Paramylonsynthese empfindlich stört. Im Medium fehlen die Aminosäuren, von denen einige, wie, erfindungsgemäß gezeigt werden konnte, essentiell sind. Es sind dies die Aminosäuren Aspartat, Glutamat und Glycin. Fehlt eine dieser Aminosäuren, so ist sowohl das Wachstum von *Euglena*, als auch die Paramylonsynthese gehemmt. Weiterhin ist es ein bekanntes Phänomen, daß *Euglena* unter Ammoniumstreß das gebildete Paramylon wieder abbaut. Dies wurde bereits von S. Sumida et. al. in *Plant and Cell Physiology*, 28 (8) 1987, 1587, insbesondere Fig. 1 und Fig. 3 belegt. In dem erfindungsgemäß zur Herstellung des Paramylons verwendeten Kulturmediums befindet sich daher kein Ammoniumsulfat. Die Ammoniumkonzentration liegt bei dem erfindungsgemäß eingesetzten Teilverfahrensschritt zu Beginn der Fermentation meist im Bereich von 100 - 250 mg/l und stammt lediglich aus dem Zerfall von Aminosäuren und dem zugesetzten Ammoniumeisen-(II)-sulfat.

[0023] Die Zusammensetzung des zur Herstellung des erfindungsgemäß verwendeten Mediums ist im folgenden aufgeführt:

|                                                                                        |                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Vitamin B <sub>1</sub> (Thyamin)                                                       | 0,3 - 1,0 mg/l  |
| Vitamin B <sub>12</sub>                                                                | 0,01 - 0,1 mg/l |
| KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>                                                        | 0,2 - 0,6 g/l   |
| MgSO <sub>4</sub> x 7H <sub>2</sub> O                                                  | 0,05 - 0,3 g/l  |
| Fe(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> x 6 H <sub>2</sub> O | 10 - 30 mg/l    |
| ZnSO <sub>4</sub> x 7 H <sub>2</sub> O                                                 | 5 - 20 mg/l     |
| MnSO <sub>4</sub> x H <sub>2</sub> O                                                   | 2 - 10 mg/l     |
| (NH <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> Mo <sub>7</sub> O <sub>24</sub> x 4 H <sub>2</sub> O   | 0,5 - 5 mg/l    |
| CoSO <sub>4</sub> x 7H <sub>2</sub> O                                                  | 0,1 - 0,5 mg/l  |

(fortgesetzt)

|                                       |                |
|---------------------------------------|----------------|
| CuSO <sub>4</sub> x 5H <sub>2</sub> O | 0,3 - 1,0 mg/l |
| H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub>        | 0,1 - 0,5 mg/l |
| NaNO <sub>3</sub> x 4H <sub>2</sub> O | 0,1 - 1 mg/l   |
| MgCO <sub>3</sub>                     | 01 - 0,8 g/l   |
| Glucose                               | 5 - 15 g/l     |
| Harnstoff                             | 0,1 - 0,6 g/l  |
| L-Glutaminsäure                       | 4-15 g/l       |
| D,L-Asparaginsäure                    | 1 - 5 g/l      |
| Glycin                                | 2 - 6 g/l      |
| D,L-Äpfelsäure                        | 3 - 6 g/l      |
| Natriumsuccinat x 6H <sub>2</sub> O   | 0,05 - 0,5 g/l |
| CaCO <sub>3</sub>                     | 0,05 - 0,5 g/l |

**[0024]** Dieses Medium wird bei den im folgenden beschriebenen Wachstumsversuchen als Kulturmedium (K) bezeichnet.

**[0025]** Die vorliegende Erfindung wird nachstehend durch Figuren näher gekennzeichnet.

**[0026]** Es zeigen:

**[0027]** Fig. 1 das Wachstumsverhalten, der heterotrophen *Euglena gracilis* in den verschiedenen Kulturmedien.

**[0028]** Fig. 2 den Paramylongehalt in *Euglena gracilis* im Verlauf der Fermentation über 96 h in verschiedenen Kulturmedien.

**[0029]** Fig. 3 den Paramylongehalt in *Euglena* während der Fermentation in den 4 Kulturmedien, bezogen auf die Zellzahl von  $1 \times 10^6$ .

**[0030]** Die Fig. 1 bis 3 zeigen im Vergleich das Wachstum von *Euglena gracilis* und den Paramylongehalt bei der Kultivierung der Zellen in verschiedenen Medien:

1. das erfindungsgemäß zur Paramylonherstellung eingesetzte Kulturmedium (K),

2. das im Ausführungsbeispiel des US-Patent US-A 5,385,832 = EP-B 417 254 beschriebene Kulturmedium (Vergleichsbeispiel: US-Patentmedium)

3. das erfindungsgemäß zur Paramylonherstellung eingesetzte Kulturmedium, dem aber noch Ammoniumsulfat zugesetzt wurde, zur Erhöhung der Ammoniumkonzentration auf 600 - 700 mg/l (K+Ammonium),

4. das erfindungsgemäß zur Paramylonherstellung eingesetzte Kulturmedium, in dem die Aminosäuren fehlen (K ohne AS).

**[0031]** Fig. 1 zeigt deutlich, daß die Zellen im US-Patentmedium während der Fermentation über 96 h nicht über eine Zellzahl von  $2,5 \times 10^6$  /ml hinauskommen. Gleiches gilt für das Medium, dem die Aminosäuren fehlen. Die Zellen im US-Patentmedium sind weiterhin

stark vakuolisiert, in Zeichen für Mangel und den Versuch, Ammonium zu "entsorgen". Die Zellen enthalten fast keine Paramylongranula. Die Kontrollkultur erreicht Zellzahlen von etwa  $14 \times 10^6$ /ml, wobei die Kultur im dargestellten Versuch nicht mit Nährstoffen supplementiert wurde. Das zusätzlich zum Kontrollmedium zugegebene Ammonium führt jedoch zu einer offensichtlichen Steigerung des Wachstums der Zellen. Dies bedeutet aber, daß die Energie überwiegend in die Zellteilung investiert wird und nicht in die Paramylonsynthese, wie die folgende Abbildung 2 deutlich macht.

**[0032]** Gemäß Fig. 2 bauen die Zellen durch die hohe Ammoniumkonzentration das Paramylon nach 72 h ab. Aber selbst nach 72 h sind insgesamt nur etwa 6 mg Paramylon /ml Kultur in den Ammonium supplementierten Zellen nachweisbar, während bei der Kontrollkultur etwa 15 mg Paramylon /ml Kultur nachweisbar sind. Auch bei der erfindungsgemäßen Kontrollkultur setzt nach 72 h der Abbau des Paramylons ein, jedoch aufgrund der Tatsache, daß die Kohlenstoffquelle erschöpft ist. Würde jedoch nach 72 h mit Glucose und Aminosäuren supplementiert, so würden Zellzahl und Paramylongehalt weiter ansteigen. Dies ist bei der Ammonium-Kultur jedoch nicht der Fall, bei ihr liegt nach 72 h noch reichlich Glucose im Medium vor (7-8 g/l). Die Kontrollkultur ohne Aminosäuren sowie die US-Patent-Kultur synthetisieren kaum Paramylon, wie Fig. 1 deutlich zu entnehmen ist. Zu erwähnen wäre noch, daß die Zellen, die im US-Patentmedium kultiviert wurden trotz Nährstoffzufuhr, nach etwa 10 bis 12 Tagen absterben.

**[0033]** Fig. 3 zeigt deutlich, daß der Paramylongehalt in der US-Patent-Kultur, sowie in dem ammoniumsupplementierten Kontrollmedium im Verlauf der Fermentation im Bezug auf die Zellzahl abnimmt. Die Kontrollkultur, sowie die Kontrolle ohne Aminosäuren zeigen die durch die Zellteilung bedingten Schwankungen im Paramylongehalt pro Zelle. Bei jeder Zellteilung werden die Paramylongranula natürlich auf die Tochterzellen verteilt, dies führt zu einer vorübergehenden Abnahme des Paramylongehaltes pro Zelle. Die Kultur ohne Aminosäuren synthetisiert jedoch deutlich geringere Paramylonmengen als die Kontrollkultur.

**[0034]** Die Auswertung der Figuren ergibt, daß in den Kulturen mit hoher Ammoniumkonzentration erfindungsgemäß unerwünscht das Paramylon abgebaut wird. Durch das Fehlen lebensnotwendiger Aminosäuren ist in den US-Patentkulturen gemäß Stand der Technik kaum ein Zellwachstum zu verzeichnen und die Zellen sterben nach einiger Zeit ab. Bei der Kontrollkultur stehen jedoch innerhalb der ersten 72 h der Kultivierung Zellwachstum und Paramylongehalt in einem optimalen Verhältnis zueinander. Die Zellen sind prall mit Paramylon gefüllt. Dies ermöglicht eine leichte Isolierung aber sorgt vor allem für eine höhere Reinheit des isolierten Paramylons, da der Anteil an Protein und Lipid bezogen auf die Paramylonmenge gering ist.

**[0035]** Im Gegensatz zu anderen Trocknungsverfahren, wie beispielsweise der Sprühtrocknung, Lufttrock-

nung liefert das Verfahren der Gefriertrocknung schwammähnliche, schnell rehydratisierbare Materialien mit einem Convenience-Charakter (Instanteffekt), das heißt, es bildet sich bei Feuchtigkeitzufuhr spontan eine Art Gel aus.

**[0036]** Nach einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung enthält das Mittel als Träger 1 bis 99 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 95 Gew.-% Paramylon und 1 bis 99 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 95 Gew.-% eines weiteren Trägers, ausgewählt aus natürlichen Polysacchariden und/oder modifizierten Polysacchariden und/oder Collagen.

**[0037]** Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält das Mittel als Träger 1 bis 99 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 95 Gew.-% Paramylon und 1 bis 99 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 95 Gew.-% des weiteren Trägers Collagen.

#### T opisch verabreichbare Mittel

**[0038]** Die vorliegende Erfindung betrifft somit weiter in Mittel zur topischen Verabreichung, welches wenigstens einen polysaccharid-, vorzugsweise paramylonenthaltenden gefriergetrockneten Träger enthält.

**[0039]** Die vorgenannten natürlichen Polysaccharide werden vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus Pektinen, Alginaten, Carrageen, Agar-Agar und Johannisbrotkernmehl ausgewählt.

**[0040]** Als modifizierte Polysaccharide, die als Bestandteil des vorgenannten Trägers mit eingesetzt werden können, kommen beispielsweise Cellulosederivate, beispielsweise Celluloseether in Betracht. Bevorzugt sind filmbildende Bindemittel, wie beispielsweise Carboxymethylcellulose oder deren Derivate. Carboxymethylcellulose kann mit anderen Celluloseethern, Polyestern oder Polyvinylalkohol in vorteilhafter kombiniert werden.

**[0041]** Die erfindungsgemäß als Trägerbestandteil eingesetzten Polysaccharide können in vorteilhafterweise mit Proteinen pflanzlichen Ursprungs kombiniert werden. Beispiele hierfür sind Sojaproteine oder Proteine von Zerealien. Weiterhin können jedoch auch zusätzlich Polysaccharide aus der Gruppe der Glykosaminoglykane wie Hyaluronsäure, deren Derivate und Chondroitinsulfat verwendet werden.

**[0042]** Neben den vorgenannten natürlichen oder modifizierten Polysacchariden kann das erfindungsgemäße Mittel bei einer topischen Anwendung Spinnfasern zur Verbesserung der Trockenstabilität und biologische Wirkstoffe, insbesondere kosmetische und pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

**[0043]** Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung enthält es micellbildenden Stoffe, beispielsweise Isoparaffin, die typischerweise in einem Gesamtanteil im Mittel von 0,1 bis 1,5 Gew.-% und insbesondere 1,15 bis 1,8 Gew.-% vorliegen.

**[0044]** Die als Bestandteil des Trägers im erfindungs-

gemäßen Mitteln eingesetzten Polysaccharide sind vorzugsweise pflanzlichem Ursprungs und zeichnen sich funktionell durch schuttkolloide Eigenschaften aus. Als modifizierte Polysaccharide kommen alle filmbildenden Bindemittel in Betracht, die einerseits eine besondere Affinität zu den natürlichen Polysacchariden und andererseits zu den gegebenenfalls eingesetzten Spinnfasern haben. Die Verwendung von Carboxycellulose bietet den Vorteil, daß es sich um ein reversibel wasserlösliches Produkt handelt, welches nicht-toxisch und international als kosmetischer Grund- und Hilfsstoff (Bindemittel und Verdickungsmittel, Schutzkolloid) zugelassen ist. Carboxymethylcellulose gestattet zudem die Kombination mit anderen Celluloseethern in vorteilhafter Weise, so daß unterschiedliche Qualitäten gefriergetrockneter Biomatrizes hergestellt werden können.

**[0045]** Als Spinnfasern kommen Celluloseester-, Polyester-, Polyamid-, Polyvinylalkohol-, Woll-, Baumwoll-, Seiden- und Viskosefasern in Betracht, wobei Viskosefasern besonders bevorzugt sind. Vorteilhafterweise besitzen die Spinnfasern eine Länge von 3 bis 30 mm und einen Titer von 1 bis 6 dtex ( $1 \text{ dtex} = 7,85 \times 10^{-3} \text{ g/dm}^2$ ;  $\rho$  = Dichte in  $\text{g/cm}^3$ ,  $d$  = Durchmesser in  $\mu\text{m}$ ).

**[0046]** In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind in dem polysaccharidhaltenden, insbesondere paramylonenthaltenden gefriergetrockneten Mittel 3 bis 30 Gew.-% und insbesondere 3 bis 15 Gew.-% Spinnfasern enthalten.

**[0047]** Die bevorzugte Verwendung von Viskosefasern beruht auf der Tatsache, daß es sich um die hydrophilsten der üblicherweise verfügbaren Fasern handelt, die deshalb für die Herstellung von löslichen Produkten am besten geeignet sind. Viskosefasern sind, ebenso wie die weiteren bevorzugten Bestandteile des Trägermaterials, im erfindungsgemäßen Mittel nicht-toxische modifizierte Polysaccharide. Aus diesem Grund besitzen sie sehr hohe Affinität zu den übrigen Bestandteilen, was zur Folge hat, daß bereits eine kleine Menge dieser Spinnfasern zur Stabilisierung des Trägers beiträgt. Die bevorzugt verwendete Viskose ist sowohl für kosmetische als auch für medizinische Zwecke bzw. Anwendungen zugelassen.

**[0048]** Die vorgenannten, als Trägermaterialien im erfindungsgemäßen Mittel eingesetzten Komponenten, besitzen selbst hautbefeuchtende Wirkung und eignen sich daher besonders für den Einsatz in der pflegenden Kosmetik. Sie können gleichzeitig als Trägermaterial für Hautaktivstoffe Verwendung finden, deren Permeation in das Stratum corneum erst durch die hautbefeuchtende Wirkung der Polysaccharide ermöglicht bzw. in wünschenswerter Form gefördert werden.

**[0049]** Als kosmetisch aktive Substanzen kommen eine Vielzahl von Produkten in Betracht, beispielsweise Vitamin, Protein, wasserlösliche Pflanzenextrakte, Liposomen und andere. Die erfindungsgemäßen gefriergetrockneten Mittel eignen sich in vorteilhafter Weise als spezielle Pflegemittel für die Gesicht- und Körperhaut, wobei die Verwendung als Gesichtsmaske be-

sonders bevorzugt wird. Im Gegensatz zu im Stand der Technik bekannten Collagenschwämmen kann das erfindungsgemäße paramylonenthaltende gefriergetrocknete Mittel bei Zufuhr wäßriger Lösungen spontan zu einem Gel kollabieren, aber analog zu galenischen Systemen des wirkstoffbeadeten Collagenschwamms auch durch Osmosediffusion die zusätzlich vorhandenen Wirkstoffe gezielt auf den betreffenden Hautarealen festsetzen.

**[0050]** Ein schneller perkutaner Transport von Hautwirkstoffen, die proportional zum Durchfeuchtungsgrad des Stratum corneum gefördert wird, kann durch die Verwendung der gefriergetrockneten paramylonenthaltenden Mittel, deren Hauptbestandteile selbst hautbefeuchtende Wirkung besitzen, gefördert werden. Dabei diffundieren kleine Moleküle, die dem Träger oder der wäßrigen Lösung zugesetzt werden, aus dem konzentrierteren Bereich des mit Wasser übersättigten Mittels in den schwächer konzentrierten Bereich der Epidermis. Zu den relativ leicht penetrationsfähigen Molekülen zählen Substanzen wie kurzkettige Peptide, ATP, Harnstoff und Elektrolyte.

**[0051]** Die vorbeschriebenen idealen perkutanen Transportbedingungen gelten andererseits auch für diejenigen niedermolekularen Substanzen, deren Penetration durch die Hornhautbarriere unerwünscht und durchaus bedenklich ist, weil sie Hautirritationen auslösen können. Zu den unerwünschten Substanzen mit nachgewiesenem Irritationspotential zählen beispielsweise bekannte Kosmetikkonservierungs- und Parfümierungsmittel sowie oberflächenaktive Substanzen, wie sie üblicherweise in marktgängigen Emulsionsprodukten Verwendung finden.

**[0052]** Die erfindungsgemäßen gefriergetrockneten paramylonenthaltenden Mittel zeichnen sich dadurch aus, daß weitgehend und vorzugsweise vollständig auf die Verwendung der obengenannten Stoffe verzichtet werden kann.

**[0053]** Im Gegensatz zu herkömmlichen Xerogelen, bei denen sich nach Wasserentzug die räumliche Anordnung des Netzes (Matrix) so verändert, daß die Abstände zwischen den Strukturelementen nur die Größenordnung von Atomabständen besitzen, bilden die erfindungsgemäßen gefriergetrockneten polysaccharid- insbesondere paramylonenthaltenden Mittel in Gelform Hohlräume aus, in die die Lösungsmittelflüssigkeit schnell und ungehindert eindringen und den spontanen Zusammenfall des Netzwerkes in situ herbeiführen kann, die sogenannte Instantgelbildung. Das Verfahren der Gefrier Trocknung führt ähnlich wie bei der Entfernung von Wasser durch Sublimation aus Nahrungsmittelrohstoffen, wie zum Beispiel Tee oder Kaffee, zu Kapillarstrukturen, die sich sehr schnell rehydratisieren lassen und den gewünschten Instanteffekt ermöglichen.

**[0054]** Bei der Verwendung von Substanzen mit vielen polaren Gruppen, beispielsweise Cellulose und Proteinen neigt das wäßrige Lösungsmittel zu starken Brückenbindungen zwischen diesen Gruppen, wodurch das

Lösungs- und Diffusionsverhalten beeinflusst wird. Bei Zufügen von genügend Wasser über die Ausbildung von Brückenbindungen hinaus wird die Polymatrix zum Quellen gebracht und es wird damit sichergestellt, daß eine große Mobilität der Wasseratome und der darin enthaltenen Wirkstoffe erzielt wird. Dieser, bei den erfindungsgemäßen gefriergetrockneten Mitteln beobachtete Effekt, ist im Hinblick auf die kosmetische Anwendung und das Desorptions- und Penetrationsverhalten der kosmetischen Wirkstoffe von größter Bedeutung. Die erfindungsgemäßen gefriergetrockneten Mittel ermöglichen ferner die Ausbildung von feuchtigkeitsstabilen Matrixformen, wenn das als Lösungsmittel zugefügte Wasser Calcium-Ionen in einer Menge enthält, die ausreicht, um Natriumionen beispielsweise aus Alginsäuresalzen ganz oder teilweise auszutauschen. Das spontan gebildete Calcium-Alginat-Gerüst stabilisiert die erfindungsgemäßen Mittel in einem solchen Maße, daß jeweils nur ein vorbestimmter Teil der Polymere in den Gelzustand übergehen kann.

**[0055]** Durch die Zugabe von hydrophilem Fasermaterial, beispielsweise Viskosefasern, wird eine weitere Stabilisierung der Matrix ermöglicht. Hierdurch wird die Handhabbarkeit der Matrix zum Beispiel bei der Hautpflege, also einem topischen Anmodellieren, Sitzkorrekturen usw. erleichtert, da die Trockenstabilität stark verbessert wird.

**[0056]** Die gefriergetrockneten Mittel der vorliegenden Erfindung, die keine Spinnfasern enthalten, zeichnen sich dadurch aus, daß das bei der kosmetischen Anwendung gebildete Gel bis zum völligen Verschwinden in die Haut einmassiert werden kann, während bei strukturfasernenthaltenden Mitteln stets unlösliche Faserreste auf der Haut verbleiben, die nach der kosmetischen Behandlung entfernt werden müssen.

**[0057]** In jedem Fall kann durch die wahlweise Verwendung von Spinnfasern oder durch Stabilisierung mit Calcium-Ionen die Konsistenz der erfindungsgemäßen gefriergetrockneten Mittel gezielt eingestellt werden und ermöglicht so eine Anpassung des Produkts an das jeweilige gewünschte Anwendungsgebiet, wobei die erforderliche einfache und zweckmäßige Handhabung gewährleistet ist.

**[0058]** Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform werden den erfindungsgemäßen gefriergetrockneten paramylonenthaltenden Mittel Stoffe zuge-mischt, die zur Micellenbildung befähigt sind. Diese Substanzen liegen in dem erfindungsgemäßen gefriergetrockneten Mittel mit einem Anteil von 4 bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 20 Gew.-% vor. Bei diesem instantisierfähigen Mitteln bzw. Biomatrices pflanzlicher Herkunft werden als micellenbildende Stoffe, beispielsweise Isoparaffine verwendet, die durch Micellbildung in Zusammenhang mit dem Gerüst aufbauen können, das die Herstellung von stabilen Gelen erlaubt.

**[0059]** Weiter bevorzugt ist es, daß die erfindungsgemäßen Mittel keine Parfum-, Farb- und Konservierungsstoffe enthalten.

**[0060]** Die erfindungsgemäßen gefriergetrockneten topisch anzuwendenden Substanzen können weiterhin kosmetische und/oder pflanzliche und /oder pharmazeutische Wirkstoffe, vorzugsweise mit einem Anteil von 0,1 bis 50 Gew.-% und insbesondere 3 bis 30 Gew.-% leicht eingearbeitet enthalten. Es ist von Vorteil, die Wirkstoffe in verkapselter Form einzugeben, wie beispielsweise in liposomalen und liposomenähnlichen Vesikeln.

**[0061]** Die erfindungsgemäßen gefriergetrockneten Mittel weisen gegenüber den bekannten Biopolymer-schwämmen folgende Vorteile auf:

**[0062]** Der Einsatz hautreizender Stoffe, wie beispielsweise Konservierungsmitteln, Farbstoffen und Parfums, kann vollständig vermieden werden. Die erfindungsgemäßen topisch einsetzbaren Mittel sind ferner in besonderer Weise für die Herstellung galenischer Systeme geeignet, die eine weit besser kontrollierbare und gezieltere Wirkstoffabgabe auf die Haut bewirken können, als es für die im Stand der Technik bekannten Galeniksysteme gilt. So läßt sich mit dem erfindungsgemäßen gefriergetrockneten Mittel eine Erhöhung der Dosierungsgenauigkeit von Wirkstoffen in engen Toleranzgrenzen und hohem Wirkungspotential beispielsweise bei Vitamin A-derivaten erreichen. Die Wirkpotentiale herkömmlicher Wirkstoffe werden durch ungehinderte Transportwege durch die Haut durch Fehlen von Interaktionen durch kürzere Transportwege, in Folge des Verzichts von Barrierestoffen, beispielsweise Fetten, und eine höhere Dosierbarkeit, das heißt größere Wirkkonzentration, erreicht. Insofern können die erfindungsgemäßen Mittel einen ökonomischeren Wirkstoffverbrauch erzielen.

#### Herstellung topisch verabreichbarer Mittel

**[0063]** Die erfindungsgemäßen gefriergetrockneten Mittel werden hergestellt, indem man zunächst neben dem Polysaccharid, insbesondere Paramylon die weiteren Träger, ausgewählt aus natürlichen Polysacchariden und/oder modifizierten Polysacchariden und/oder Collagen sowie gegebenenfalls die gewünschten kosmetisch oder pharmazeutisch aktiven Substanzen, die in einem wäßrigen Medium gleichmäßig miteinander vermischt und die Mischung anschließend kühlt. Während des Kühlens bildet sich das Gel. Anschließend werden diesem Gel gegebenenfalls die Spinnfasern schonend eingeführt und gleichmäßig verteilt. Nach Einrühren und erneutem Kühlen, beispielsweise auf etwa 1 °C, wird die Masse in Formen gegossen. In diesen Formen bildet sich die ursprüngliche Gelstruktur zurück und durch die anschließende Gefriertrocknung entsteht ein Material, das strukturell einem reinen Collagenschwamm ähnlich ist. Das Einfrieren ist als erste Phase der Ausbildung der späteren Matrix in wesentlicher Verfahrensschritt, wobei beschleunigtes Einfrieren bei niedrigen Temperaturen erfindungsgemäß bevorzugt ist. Durch die anschließende Gefriertrocknung des tief-

gefrorenen Gels im Hochvakuum wird das Lösemittel ausgefroren und verdampft (Sublimation). Ein wesentliches Kennzeichen der Gefriergetrocknung ist die Porenbildung ohne Volumenveränderung. Hierauf beruht der Effekt der schnellen Rehydratisierung, bekannt als Instanteffekt.

**[0064]** In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung erstellt man zunächst eine Mischung aus dem Polysaccharid, insbesondere Paramylon und den weiteren Trägerbestandteilen her, die man in Wasser einrührt. Nach Kühlung der Mischung auf 10°C kann in diese Vormischung ein Gemisch aus Spinnfasern, kosmetischen und/oder pharmazeutischen Wirkstoffen und/oder micellenbildenden Stoffen dispergiert werden. Die erhaltene Mischung wird bei -10 °C bis -40 °C, vorzugsweise bei etwa -20°C über einen Zeitraum von 0,5 bis 4 Stunden, vorzugsweise 1 bis 3 Stunden, in Form von Platten eingefroren. Platten mit Schichtdicken von 0,5 bis 3,5 cm, vorzugsweise 1,5 bis 2,0 cm, sind dabei bevorzugt. Die Porengröße wird beim Einfrieren im wesentlichen über die Einfriergeschwindigkeit und die Temperaturcharakteristik gesteuert. Gegebenenfalls können die Platten bei -10 °C bis -25 °C zwischengelagert werden, bevor sie bei einer Heiztemperatur im Bereich zwischen 80 °C und 150 °C und einem Vakuum von etwa 0,5 bis 3,0 mbar gefriergetrocknet werden. Vorzugsweise führt man den Gefrier-trocknungsprozeß über einen Zeitraum von etwa 15 bis 35 Stunden durch. Danach können die Platten gespalten und zugerichtet werden.

**[0065]** Nach dem Gefrier-trocknungsprozeß liegt der Wassergehalt, der nach dem oben dargestellten Verfahren erhaltenen gefriergetrockneten Trägermaterialien enthaltenen Mitteln vorzugsweise im Bereich von 5 bis 15 %, wobei 10 % besonders bevorzugt ist. Die Trockenstoffkonzentration des zur Herstellung des erfindungsgemäßen gefriergetrockneten Mittels eingesetzten Ausgangsmaterials, das heißt der Mischung der Bestandteile im demineralisierten Wasser, beträgt etwa 1 bis 5 %.

#### Verwendung topisch verabreichbarer Mittel

**[0066]** Die erfindungsgemäßen gefriergetrockneten Mittel können zur topischen oder transdermalen Applikation mit Wirkstoffen verwendet werden, in bevorzugten Ausführungsformen dienen diese Mittel als Wundauflage, beispielsweise zur Blutstillung oder in besonders bevorzugter Form als Drug Delivery System. Die erfindungsgemäßen gefriergetrockneten Mittel können in besonders vorteilhafter Weise zur topischen oder transdermalen Applikation von kosmetischen aber auch pharmazeutischen Wirkstoffen verwendet werden, also als Gesichtspackung oder Gesichtsmaske.

#### Peroral verabreichbare Mittel

**[0067]** Die vorliegende Erfindung betrifft somit weiter-

hin Mittel zur peroralen Verabreichung welches wenigstens einen polysaccharid-, vorzugsweise paramylonhaltenden gefriergetrockneten Träger komprimiert enthält, wobei der Träger nach der Expansion im Magen eine schwammartige Struktur aufweist

[0068] Unter den erfindungsgemäß als weiterem Trägerbestandteil eingesetzten Collagenstrukturen versteht man im wesentlichen die sogenannten Skleroproteine, die auch unter der Bezeichnung Faserproteine, Gerüstproteine oder Strukturproteine bekannt sind und eine Gruppe von wasserunlöslichen, faserförmig aufgebauten, tierischen Proteinen mit reiner Gerüst- und Stützfunktion darstellen. Das Collagen wird aus Stütz- und Bindegeweben, Haut, Knochen und Knorpeln gewonnen.

[0069] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält der weitere Trägerbestandteil Collagen im erfindungsgemäßen Mittel die Aminosäuren Glycin und Hydroxyprolin, vorzugsweise mit der Tripeptidsequenz GlyXy, wobei X für eine beliebige Aminosäure und anstelle von y häufig Hydroxyprolin steht.

[0070] Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform stammt der weitere Bestandteil im Träger, Kollagen, aus dem Stamm *Porifera*, insbesondere der Klasse *Demospongiae*. Hierbei handelt es sich um die zoologische Bezeichnung der umgangssprachlich als Schwamm bezeichneten Meerestiergruppe. Diese Meeresbewohner weisen eine ohne Symmetrie, jedoch polar organisierte klumpen-, krusten-, trichter- bis schüssel- aber auch pilz- und geweihförmige Gestalt auf, die durch ein Skelett aus Collagen-(Spongin) Fasern erzeugt wird, in das Skleren aus Calcit oder Kieselsäure eingelagert sind. Die Schwämme weisen meist drei Schichten auf, von denen die größte mittlere Schicht, das Mesohyl aus einer gallertartigen Grundsubstanz mit Collagenfasern besteht. Wir verweisen beispielsweise auf das Lexikon der Biologie, Band 7, Freiburg 1986, Stichwort Schwämme, sowie ebenda Band 8, Stichworte Spongia, Spongin.

[0071] Der Stamm *Porifera* gliedert sich in die Klassen *Calcarea*, d.h. Schwämme mit Calciteinlagerungen, *Hexactinellida*, also solche mit speziellen Kieselsäureeinlagerungen sowie *Desmosongiae*, worunter solche mit einem Faser oder Kieselsäuregerüst fallen. Zur Gruppe der insbesondere geeigneten Klasse *Demospongiae* stammt Hierunter fallen insbesondere die Hornkieselchwämme (*Cornacu-spongia*), die Süßwasserschwämme und der Badeschwamm (*Spongia officialis*) mit den Unterarten Levantinerschwamm (*Spongia officialis mollissima*), Zimmokaschwamm (*Spongia officialis cimmoca*), Elefantenoher (*Spongis officialis lamella*) sowie der Großlöcherige Pferdeschwamm (*Hippospongia Communis*).

[0072] Die aus dem Wasser gewonnenen Schwämme werden in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch sauren Aufschluß von den mineralischen Bestandteilen befreit, um hieraus den Collagenträger als wesentlichen Bestandteil des erfindungsgemäßen Mit-

tels isolieren zu können.

[0073] Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist der weitere Trägerbestandteil Collagen im erfindungsgemäß eingesetzten Mittel ein aus natürlichen tierischen Materialien abgeleitetes Collagen. Die Herstellung dieser bevorzugt eingesetzten Collagenfasergeflechte oder Collagenschwämme ist an sich bekannt, beispielsweise aus der deutschen Offenlegungsschrift 18 11 290, der deutschen Offenlegungsschrift 26 25 289, der deutschen Patentschrift 27 34 503 und insbesondere aus der deutschen Offenlegungsschrift 32 03 957 der Anmelderin.

[0074] Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weist das erfindungsgemäße Mittel nach der Komprimierung einen schwammartigen Träger mit einer Dichte von 0,005 g/cm<sup>3</sup> bis 1,0 g/cm<sup>3</sup>, vorzugsweise 0,01 bis 0,1 g/cm<sup>3</sup> auf. Die besagte Dichte wird nach DIN 53420 gemessen.

[0075] Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist der Träger im erfindungsgemäßen Mittel nicht verkapselt, liegt also als Pressling vor. In diesem Zusammenhang verweisen wir beispielhaft auf die Monographie Arzneimittelformenlehre von Frau Schöffling-Krause, Stuttgart, 3. Aufl., 1998, Seite 181 bis 210 und die dort beschriebenen Herstellmethoden und Maschinen die Monographie Pharmazeutische Technologie von Bauer 1986, Seite 374 bis 413 sowie auf das Kapitel Tabletten im Buch Rudolf Voigt, Pharmazeutische Technologie für Studium und Beruf, Verlag Ullstein Mosby, Berlin 1993 S. 205 ff. und die dort beschriebenen Herstellmethoden und Maschinen hin. Die Materialzufuhr zu den Tablettenpressen wird materialgerecht modifiziert.

[0076] Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weist der Träger im erfindungsgemäßen Mittel die Form einer Tablette auf. Wiederum verweisen wir beispielhaft auf die Monographie von Schöffling-Krause. Diese Tablette weist herstellungsbedingt 0,001 bis 5 g, vorzugsweise 0,2 g bis 1 g, bezogen auf 100 g des Mittels, wenigstens eines Gleitmittels in Form eines (Matrizen)formtrennmittels auf. Beispielhaft seien hier siliconisiertes Talcum, Cetyl-Talcum, Magnesiumstearat, PEG 4000-6000, Stearinsäure, Cetylalkohol, Paraffin, Bienenwachs, hydrierte Fette und Öle und sonstige physiologisch verträgliche Formtrennmittel eingesetzt. Eine Übersicht hierüber gibt die Monographie von Rudolf Voigt im Kapitel "Tabletten". Hier ist es besonders bevorzugt, als Tablette eine Oblongtablette einzusetzen.

[0077] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weist die Tablette einen löslichen Überzug auf, der die Tablette überzieht. Verwiesen wird hier beispielsweise auf die Monographie von Schöffling-Krause, 1998, auf Seite 93 bis 98 sowie von Bauer Seite 397 bis 413. Dieser Überzug erfolgt üblicherweise in Menge von 0,1 g bis 50 g, vorzugsweise 1 g bis 20 g, bezogen auf 100 g des Mittels, und kann beispielsweise aus filmbildenden, durch magensäurelöslichen Lack in beispielsweise



se einem Andecksirup auf Basis von Hydrogelen oder Andeckpulvern, Farbpigmentsuspensionen, einem Glättesirup oder einer Hartwachslösung oder -suspension bestehen. Weiterhin verwendet werden Filmüberzüge mit speichelresistenten, magensaftlöslichen Polymeren, beispielsweise Polyacrylaten. Weitere Filmüberzüge sind lösliche Cellulosederivate wie Hydroxypropylcellulose. Eine Übersicht über geeignete Filmbildner gibt wiederum die Monographie von Voigt im Kapitel "Dragees" ab Seite 261 ff. Weiterhin geeignet sind Überzüge nach dem Verfahren der Zuckerdragierung, wie ebenfalls aus dem Kapitel "Dragees" in der Monographie von Voigt ersichtlich.

[0078] Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist der Träger im erfindungsgemäßen Mittel verkapselt, liegt also als eine in Magensaft lösliche Kapsel vor, beispielsweise in Form einer Weichgelatinekap-  
 sel, einer Gelatinesteckkapsel oder als Kapsel mit einer modifizierten Wirkstofffreigabe. In diesem Zusammen-  
 hang verweisen wir beispielhaft auf die Monographie Arzneimittelformenlehre von Frau Schöffling-Krause, Stuttgart 1998, Seite 64 bis 81 und die dort beschriebenen Herstellmethoden und Maschinen die Monographie von Bauer, Seite 413 bis 431 sowie auf das Kapitel Kapseln im Buch von Rudolf Voigt, Pharmazeutische Technologie für Studium und Beruf, Verlag Ullstein Mosby, Berlin 1993 und die dort beschriebenen Herstellmethoden und Maschinen hin.

[0079] Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält der Träger des erfindungsgemäßen Mittels wenigstens einen Wirkstoff und/oder Zusatzstoff. Die Wirkstoffe werden zu verschiedenen Zeitpunkten bei der Herstellung den schwammartigen Trägermaterialien zugesetzt. Zusatzstoffe sind beispielsweise zugelassene Farbstoffe wie Carotinoide oder Vitamine wie z.B. Vitamin B 2 Wirkstoffe wie z.B. Omeprazol können ebenso zu verschiedenen Zeitpunkten, z.B. vor dem Komprimieren den Schwämmen, zugesetzt werden.

[0080] Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Mittels ist der Wirkstoff in einer Matrix, Umhüllung, Einbettung und/oder einem anderen die Freisetzung steuernden Trägermaterial enthalten. Hierdurch kommt es zu einer Wirkstofffreisetzung durch Membrandiffusion, Porendiffusion, Quellung, Erosion, Porendiffusion aus der Matrix, zu einer Quellung mit Diffusion sowie zu einer Quellung mit Zerfall. Verwiesen wird hier beispielsweise auf die Monographie von R. Voigt, Kapitel "Perorale Depolarzneimittelformen" auf Bauer, Seite 533 bis 555 sowie auf Schöffling 1998, Seite 176 f und Seite 199 bis 205. Insbesondere wird im vorliegenden Falle als die Freisetzung steuerndes Trägermaterial Hydroxypropylmethylcellulose verwendet.

#### Herstellung peroral verabreichbare Mittel

[0081] Der vorliegenden Erfindung liegt weiterhin die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zu Herstellung des

vorgenannten Mittels bereitzustellen.

[0082] Die Erfindung betrifft somit weiterhin ein Verfahren zur Herstellung des vorgenannten Mittels, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man einen feinporigen gefriergetrockneten Schwamm mit einer Dichte von 0,0005 g/cm<sup>3</sup> bis 1,0 g/cm<sup>3</sup>, der gegebenenfalls vor dem Pressvorgang mit wenigstens einem Wirkstoff und/oder Zusatzstoff behandelt worden ist sowie ggf. unter Verwendung eines Formentrennmittels auf die Hälfte bis ein Fünftel, vorzugsweise ein Drittel bis ein Dreißigstel seiner Ursprungsgröße verpreßt wird und ggf. mit einer in Magensaft löslichen Kapsel umgibt.

[0083] Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgt die Kombination des feinporigen Schwamms mit einer Trägerschicht für mindestens einen Wirkstoff. Die Trägerschicht wird entsprechend dem Herstellungsverfahren von Schichtentabletten auf den vorkomprimierten Schwamm aufgepreßt.

[0084] Nach einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgt die Behandlung des feinporigen Schwamms mit wenigstens einem Wirkstoff und/oder Zusatzstoff vor oder während einem wenigstens einstufigen Preßvorgang. Dies geschieht bevorzugt in der Weise, daß man die Wirk- und/oder Zusatzstoffe in an sich bekannter Weise auf den Träger in Form des Schwamms aufbringt, beispielsweise entweder pur, in einem Lösemittel gelöst oder als Dispersion in Form einer Emulsion oder Suspension.

[0085] Die Herstellung und Verpressung der Schwämme erfolgt beispielsweise nach Vorverdichtung des Schwamms nach Einlegen in eine Exenterpresse mit einem für die Tablettenherstellung üblichen Preßwerkzeug mit Unter- und Oberstempel und geeigneter Matrize (z.B. Oblongform, 1,8 x 0,9 cm). Unter Ausstanzen erfolgt die Verpressung eines vorkomprimierten Schwammes zu einer Tablette mit einer Dicke von 4 mm. Wirkstoffe können auch vor dem Gefrier-trocknungsprozeß in die Collagendispersion eingearbeitet werden.

#### Verwendung peroral verabreichbare Mittel

[0086] Als Wirkstoff im Sinne der vorliegenden Erfindung kann sowohl ein biologisch aktiver Stoff wie beispielsweise ein Pharmazeutikum eingesetzt werden, welches insbesondere während der Verweilzeit im Magen freigesetzt werden kann.

[0087] Darüber hinaus können als derartige Wirkstoffe auch Mineralien und Spurenelemente eingesetzt werden.

[0088] Dies geschieht bevorzugt in der Weise, daß man zusätzlich in diesen Träger noch nahrungsergänzende Stoffe, insbesondere Vitamine, Mineralien, Fettsäuren und/oder Ballaststoffe zufügt oder einarbeitet.

[0089] Als derartige Nahrungsergänzungstoffe sind zunächst Vitamine, die sich bekanntlich einerseits in fettlösliche Vitamine wie beispielsweise Retinol, Retin-

säure, Retinal, Calciferol, d.h. die D-Vitamine, die Tocopherole oder E-Vitamine und die K-Vitamine oder Phyllochinone aufteilen. Ein Mangel an A-Vitaminen bewirkt Nachtblindheit, ein Mangel an D-Vitaminen bewirkt Rachitis und ein Mangel an E-Vitaminen vermehrt die oxidative Hämolyse, bewirkt hämolytische Anämien, Ödeme und eine verstärkte Erregbarkeit. Ein Mangel an K-Vitaminen bewirkt eine Störung der Blutgerinnung und der Hämorrhagien.

[0090] Eine weitere Gruppe, die erfindungsgemäß in den nahrungsergänzenden Mitteln eingesetzt werden kann sind wasserlösliche Vitamine, wie Vitamine der B-Gruppe, wie beispielsweise Vitamin B1, das Thiamin, das Riboflavin, das Pyridoxin, die Nikotinsäure, die Corrinone, die Folsäure und als weitere Gruppe die Ascorbinsäure bzw. das Vitamin C. Bei einem Mangel an Thiamin kommt es zur Beri-Beri-Krankheit, bei einem Mangel an Riboflavin kann sich die Cornea des Auges entzündlich verändern und es erfolgt eine erhöhte Vaskularisation. Bei einem Mangel an B6-Vitaminen kann es zu einer seborrhoischen Dermatitis, hypochromen Anämie, peripheren Neuritiden sowie zerebralen Konvulsionen kommen. Auch in der Schwangerschaft und nach einer Strahlentherapie ist ein erhöhter Bedarf an Vitamin B6 gegeben. Bei einem Mangel an Nikotinsäure kommt es zur Pellagra-Krankheit, bei einer Unterversorgung an Corrinonen kommt es zu einer perniziösen Anämie oder selbst zu einer funikulären Myelose. Bei einer Unterversorgung an Folsäure kommt es zu Problemen bei der Schwangerschaft. Bei einer Unterversorgung an Ascorbinsäure kommt es zum Skorbut und zu der Möller-Barlowschen Erkrankung.

[0091] Die Tageszufuhr an Vitaminen durch die erfindungsgemäßen Mittel ergibt sich beispielsweise aus der Empfehlung für die Nährstoffzufuhr, wie sie von der DGE zusammengestellt worden ist. Typische Tageszufuhren an Vitaminen sind beispielsweise weiterhin in der Monographie von Forth "Pharmakologie und Toxikologie" 4. Auflage, 1983, Seite 401 genannt.

[0092] Weiterer typischer Bestandteil in den erfindungsgemäßen als Nahrungsergänzungsmittel eingesetzten, oral verabreichbaren Mittel sind Mineralien oder Spurenelemente, welche prophylaktisch oder therapeutisch zugeführt werden sollten. Dies sind beispielsweise Eisen, Zink, Kupfer, Mangan, Molybdän, Jod, Kobalt und Selen als essentielle Elemente für den menschlichen Körper. Bezüglich eines typischen Tagesbedarfes verweisen wir auf die vorgenannte Monographie von Forth, hier auf die Tabelle auf Seite 416.

[0093] Neben den essentiellen Elementen für den menschlichen Körper ist es in vielen Fällen auch erforderlich Calcium zuzuführen, welches nicht nur für den Knochen und Zellaufbau notwendig ist, sondern für den ganzen Körpermetabolismus. Das üblicherweise durch Nahrungsmittel vom Körper aufgenommene Calcium genügt nicht in allen Fällen den vorliegenden Erfordernissen. Calcium verleiht Knochen und Zähnen ihre Festigkeit.

[0094] Weiteres wesentliches Element, was erfindungsgemäß zugeführt werden kann, ist Kalium, welches eine aktive Rolle bei der Regulation des osmotischen Drucks innerhalb der Zelle spielt. Kalium ist eine Komponente des Verdauungstraktes des Magens und Darms und wird schnell resorbiert.

[0095] Weitere wesentliche für eine Nahrungsergänzung erforderliche Komponente ist das Magnesium, welches die Muskelfunktion beeinflusst. Magnesium ist ein wesentliches Nahrungsmittel, welches in nahezu allen Zellen auftaucht und die Aktivierung von Enzymen in Bezug auf den Energiemetabolismus steuert.

[0096] Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Mittel auch zur Verabreichung wenigstens eines, wenigstens zum Teil löslichen, pharmakologisch wirksamen Stoffs, insbesondere mit lokaler oder systemischer Wirkung eingesetzt werden. Hierunter versteht man beispielsweise pharmakologisch wirksame Substanzen, welche auf das zentrale Nervensystem beispielsweise als Depressiva, Hypnotika, Sedativa, Tranquilizer, Muskelrelaxantien, Antiparkinsonmittel, Analgetika, Antihypertonika, Chemotherapeutika, entzündungshemmende Mittel, Hormone, Kontrazeptiva, Sympathomimetika, Diuretika, Antiparasitenmittel, Mittel zur Behandlung der Hyperglykämie, Elektrolyte, kardiovaskuläre Mittel einwirken.

[0097] Beispiele für wasserlösliche Pharmazeutika, die durch das erfindungsgemäße Mittel verzögert abgegeben werden können, schließen beispielsweise Eisensulfat, Aminocaprinsäure, Kaliumchlorid, Mecamylaminhydrochlorid, Procainhydrochlorid, Amphetaminsulfat, Methamphetaminhydrochlorid, Phenmetrazinhydrochlorid, Bethanecholchlorid, Atropinsulfat, Methascopolaminbromid, Isopropamidiodid, Tridihexethylchlorid, Oxoprenolonhydrochlorid, Metoprolonhydrochlorid, Cimetidinhydrochlorid und ähnliches ein.

[0098] Beispiele für pharmakologisch wirksame Stoffe mit begrenzter Löslichkeit in Wasser, die durch das erfindungsgemäße Mittel freigesetzt werden können sind beispielsweise Mecitinhydrochlorid, Phenoxybenzamin, Thiethylperazinmaleat, Anisidon, Reserpin, Acetolamid, Methazolamid, Chlorpropamid, Tolazimid, Chlormadinonacetat, Aspirin, Progesteron, Kortikosteroide usw.. Bezüglich der Beispiele für Arzneistoffe, die durch das erfindungsgemäße Mittel abgegeben werden können, verweisen wir auf die Pharmazeutische Stoffliste, 7. Auflage Frankfurt/M., 1989. Typische Beispiele für Arzneistoffe, die in entsprechenden Trägern verarbeitet werden, sind Acyclovir, Levodopa und Riboflavin.

[0099] Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Mittels wird dieses als Magenverweilform eingesetzt, kann also über Stunden im Magen verbleiben.

[0100] Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung des vorgenannten Mittels zur modifizierten Wirkstofffreisetzung.

[0101] Besonders geeignet ist das erfindungsgemäße oral verabreichbare Mittel zur Herstellung eines Arzneistoffes.

neimittels zur therapeutischen oder prophylaktischen Behandlung von Erkrankungen des Verdauungstraktes, insbesondere von Magenenerkrankungen wie Magenschleimhautentzündungen.

#### Parenteral verabreichbare Mittel

**[0102]** Die vorliegende Erfindung betrifft weiter ein Mittel zur parenteralen Verabreichung welches wenigstens einen polysaccharid- insbesondere paramylonenthaltenden gefriergetrockneten Träger enthält. Hierbei handelt es sich insbesondere um Depot-Implantate oder Depot-Parentalia, mittels der biologische, insbesondere pharmazeutische Wirkstoffe über Tage, Wochen oder auch Monate verabreicht werden können, nachdem das Implantat beispielsweise subcutan oder intramuskulär appliziert worden ist. Diese Implantate weisen üblicherweise Dicken im Bereich von 0,5 bis 5 mm, vorzugsweise 1 bis 4 mm auf, und können bei einem Gewicht von z.B. 50 mg bis zu 10 mg pharmazeutischen Wirkstoff pro Monat abgeben.

**[0103]** Die vorliegende Erfindung wird nachfolgend durch Herstellungs- und Anwendungsbeispiele erläutert und mit dem Stand der Technik verglichen. Hierin werden Teile stets als Gewichtsteile angegeben.

#### Herstellungsbispiel 1 (gefriergetrocknetes Paramylon ohne Wirksubstanz)

**[0104]** In einem 100 l Bioreaktor "Braun Diessel" der Firma B Braun Melsungen wurden etwa 15 - 20 x 10<sup>6</sup> *Euglena-gracilis*-Zellen (erhältlich unter der Best.-Nr über die Algensammlung in Göttingen) innerhalb von 0 bis etwa 120 Stunden (h), typischerweise innerhalb von etwa 72 h einer Fed-Batch-Kultivierung unterzogen. Dies bedeutet, daß die Zellen nicht in einem geschlossenen Batch-System mit einmaliger Nährstoffzugabe zu Beginn der Fermentation kultiviert werden, sondern in bestimmten zeitlichen Abständen wurden dem System Nährstoffe zur Supplementierung zugefügt. Dabei handelt es sich in erster Linie um Glucose, Aminosäuren und Vitamine. Auf diese Weise wird ein optimales Wachstum der Zellen, sowie eine optimale Verstoffwechselung der zugegebenen Glucose zu Paramylon gewährleistet. Die Temperatur sollte dabei im Bereich von 28 - 30°C liegen, dies ist die Temperatur, bei der *Euglena-gracilis* optimale Wachstumsraten erbringt. Weiterhin ist eine ausreichende Sauerstoffversorgung der Zellen von essentieller Bedeutung für eine optimale Paramylonsyntheserate. Diese wird während der gesamten Kultivierung kontrolliert und durch Zugabe von Sauerstoff, Entfernung des erzeugten Kohlendioxids auf Werte zwischen 0 bis 20 NI Luft pro min oberhalb des Kulturmediums eingestellt. Die Sauerstoffsättigung liegt typischerweise zwischen 20 und 80 %. Dies gewährleistet eine bis zu 90 %-ige Umsetzung der zugegebenen Glucosemenge zu Paramylon.

**[0105]** Die Ausbeuten liegen im Bereich von 12 - 18

g Paramylon / Liter Zellkultur, nach einer Kultivierungszeit von etwa 72 h. Der pH-Wert während der Fermentation liegt im Bereich von 3,5 bis 6 und wird ggf. durch Säurezugabe zurücktitriert.

5 **[0106]** Im Anschluß an die Kultivierung werden die Zellen durch Zentrifugation oder einfach Sedimentation vom Kulturmedium abgetrennt und in Wasser resuspendiert. Anschließend erfolgt das Lysieren der Zellen mit Ultraschall z.B. bei 400 Watt. Das absedimentierte Paramylon wird schließlich mit einem anionischen oder nichtionischen Tensid, z.B. den Fettalkylpolyglycosiden Plantaren® oder Glucupon® (Henkel KGaA) oder dem Fettalkoholethersulfat ZETESOL (Zschirmer & Schwarze GmbH), beides biologisch abbaubare Tenside, gewaschen und dabei mit Ultraschall behandelt. Eine andere Möglichkeit besteht im Waschen mit einem Aniontensid wie Natriumdodecylsulfat (SDS) oder im Kochen mit SDS am Rückfluß. Der Überstand wird schließlich nach dem Sedimentieren des Paramylons verworfen. 10  
15  
20 Anschließend wird das Paramylon mit Wasser gewaschen und kann schließlich eingefroren oder getrocknet werden.

**[0107]** Das nach dem erfindungsgemäß eingesetzten Verfahren erhaltene Paramylon zeigt eine Reinheit von mehr als 99 % nach Elementaranalysen und Restproteinbestimmungen. Bei einer Kaltwäsche des Paramylons mit den genannten Tensiden, liegt der Restproteingehalt bei 0,07 - 0,09 Gew.-%, nach der Heißwäsche beträgt der Restproteingehalt sogar nur 0,01 - 0,03 Gew.-%. 25

30 **[0108]** Nach dem Waschen wird das Paramylon unter Rühren in 0,5 bis 1 M wäßriger Natriumhydroxid gelöst, so daß eine Paramylonkonzentration von etwa 5 bis 10 % in Natriumhydroxidlösung resultiert. Anschließend wird die Lösung mit Wasser auf das 5 bis 10 fache Ausgangsvolumen verdünnt und mit konzentrierter oder 1 M HCl neutralisiert. Die ausfallende gelartige Masse wird schließlich mit Wasser gewaschen und vom Kochsalz befreit. 35

40 **[0109]** Durch Zugabe von Wasser wird schließlich eine 0,5 bis 1 %-ige gießfähige Masse erzeugt, die auf eine glatte Oberfläche zu etwa 0,5 bis 3 cm dicken Schichten ausgegossen, die schließlich bei etwa - 40 °C eingefroren werden. Anschließend erfolgt die Gefriertrocknung der Schichten.

45 **[0110]** Die entstehenden Folien sind im wesentlichen durch ihre Dicke sowie ihre Reißfestigkeit charakterisiert. Die Foliendicke liegt im Bereich von 50 bis 200 µm. Die Zugfestigkeit der Folien, bestimmt nach DIN EN 29 073 T3, beträgt 20 bis 25 N/mm<sup>2</sup> und die Dehnbarkeit, bestimmt nach DIN EN 29 073 T3 10 bis 20 %. Die auf diese Weise hergestellten Biomatrizes lassen sich im wesentlichen durch ihre Dichte charakterisieren. Diese beträgt für die Matrizes etwa 0,03 bis 0,2 g/cm<sup>3</sup>. 50

55 **[0111]** Die Folien können topisch oder parenteral eingesetzt werden.

### Herstellungsbeispiel 2 (gefriergetrocknetes Paramylon mit Collagen)

[0112] Herstellungsbeispiel 1 wurde wiederholt, allerdings vor der Gefrier Trocknung eine Mischung aus 25 Gew.-% Paramylon und 75 Gew.-% Collagen unter Verwendung von Wasser als Lösemittel durch Mischen hergestellt.

### Herstellungsbeispiel 3 (gefriergetrocknetes Paramylon mit Carboxymethylcellulose und üblichen Zusätzen)

Herstellungsbeispiel 1 wurde wiederholt, allerdings vor der Gefrier Trocknung eine Mischung aus 85 g Paramylon und 10 g Carboxymethylcellulose unter Verwendung von 1000 g demineralisiertem Wasser einer Gefrier Trocknung unterzogen. Das Produkt konnte für topische zwecke, z.B. als Gesichtsmaske eingesetzt werden

### Herstellungsbeispiel 4 (peroral zu verabreichendes Mittel ohne Wirksubstanz):

[0113] Ein gemäß Herstellungsbeispiel 2 hergestellter Schwamm (Länge 46 cm, Breite 8 cm, Dicke 1,3 cm) mit einem Gewicht von 12 g wird mit Hilfe einer pneumatischen Presse auf eine Breite von 1,5 cm vorkomprimiert, so daß sich ein Streifen (Länge 46 cm, Breite 1,5 cm, Dicke 1,3 cm) ergibt.

[0114] Der Streifen wird abschnittsweise in eine Exzenterpresse (Tablettenpresse EK 0, Firma Korsch, Berlin) eingebracht und unter Ausstanzen des Materials mit Hilfe eines Unter- und Oberstempels und einer Matrize zu einer Oblongtablette (19 mm × 8 mm) mit jeweils vier Kerben auf Ober- und Unterseite verpreßt. Die Tabletten weisen eine Dicke von 4 mm bei einem Gewicht von etwa 400 mg auf. Die Tabletten sind nach dem Verpressen formstabil. Die Preßlinge expandieren in Wasser von 37 °C unter Aufnahme von Flüssigkeit innerhalb von maximal 5 Minuten zu einem Schwamm (1,9 cm × 0,8 cm × 8 cm). Das so erhaltene peroral verabreichbare Mittel zeigte auch nach einer Lagerung von wenigstens 2 Monaten unter Luftfeuchtigkeit keine Volumenvergrößerung.

### Herstellungsbeispiel 5 (peroral verabreichbares Mittel mit Formtrennmittel)

[0115] Wie in Herstellungsbeispiel 4 wird ein paramylonhaltiger Schwamm zu einem Streifen vorkomprimiert. Die Ober- und Unterseite des Streifens wird vor dem Komprimieren mit dem pulverförmigen Formtrennmittel Magnesiumstearat beschichtet. Im vorliegenden Beispiel wurden pro Streifen 65 mg Magnesiumstearat verwendet. Die Tabletten enthalten jeweils etwa 2 mg Formtrennmittel auf der Oberfläche. Durch das hydrophobe Formtrennmittel wird die initiale Expansion des Schwammes innerhalb der ersten Minute verzögert. In Wasser von 37 °C expandieren die

Preßlinge unter Aufnahme von Flüssigkeit innerhalb von 5 Minuten zu einem Schwamm (1,9 × 0,8 × 8 cm). Das so erhaltene peroral verabreichbare Mittel zeigte auch nach 2 Monaten unter Luftfeuchtigkeit keine Volumenvergrößerung.

### Herstellungsbeispiel 6 (peroral verabreichbares Nahrungsergänzungsmittel)

[0116] Herstellungsbeispiel 4 wurde wiederholt, wobei zusätzlich 5 g natürliches Vitamin E bezogen auf 100 g des Mittels, hinzugefügt worden sind. Das so erhaltene Nahrungsergänzungsmittel zeigte auch nach einer 2-monatigen Lagerung bei Luftfeuchtigkeit keine Volumenvergrößerung.

### Herstellungsbeispiel 7 (peroral verabreichbares Mittel mit Pharmazeutikum)

[0117] Herstellungsbeispiel 4 wurde wiederholt mit der Maßgabe, daß dem feinporigen Schwamm Ausgangsstoff zusätzlich 20 g des Arzneimittels Levodopa (L-Di-oxyphenylalanin), bezogen auf 100 g des Mittels, zugesetzt worden ist. Das so erzeugte peroral pharmazeutisch wirkende Mittel zeigte auch nach einer wenigstens 2-monatigen Lagerung bei Luftfeuchtigkeit keine Volumenvergrößerung.

### Herstellungsbeispiel 8 (peroral verabreichbares Mittel mit modifizierter Wirkstofffreisetzung)

[0118] Herstellungsbeispiel 4 wurde wiederholt, wobei als modifiziertes Wirkstofffreisetzungssystem der komprimierte Schwamm mit einer weiteren Schicht aus 200 mg Hydroxypropylmethylcellulose enthaltend 100 mg Levodopa und 25 mg Benserazid (1-DL-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid) als Träger für das Depotarzneimittel kombiniert wird. Die Freisetzung der Arzneistoffe erfolgt *in vitro* innerhalb von 10 Stunden. Das so erhaltene peroral verabreichbare Mittel zeigte auch nach einer Lagerung von wenigstens 2 Monaten bei Luftfeuchtigkeit keine Volumenvergrößerung.

### Anwendungsbeispiel (in vitro)

[0119] In künstlichem Magensaft nach dem US-Arzneibuch (USP XXIII) mit Pepsinzusatz wurde der in Herstellungsbeispiel 2 beschriebene Preßling bei 37 °C auf seine Abbaubarkeit innerhalb des Verdauungstraktes untersucht. Hierbei ergab sich nach 240 Minuten ein beginnender Abbau des Schwamms. Nach Wechsel des Magensaftes gegen künstlichen Darmsaft des US-Arzneibuchs (USP XXIII) mit Pankreatin zerfielen die Schwämme nach etwa 5 Stunden vollständig. Auch bei einer Einbringung in künstlichen Darmsaft erfolgte die vollständige Auflösung des Schwamms innerhalb von etwa 7 Stunden.

# Pat ntsprüche

1. Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß es als natürliches Polysaccharid 0,1 bis 100 Gew.-%, bevorzugt 3 bis 100 Gew.-%, insbesondere 5 bis 100 Gew.-% gefriergetrocknetes Paramylon enthält.

2. Mittel nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** es 0,1 bis 99 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 95 Gew.-% Paramylon und 1 bis 99,9 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 95 Gew.-% eines weiteren Trägers, ausgewählt aus natürlichen Polysacchariden und/oder modifizierten Polysacchariden und / oder Collagen, enthält.

3. Mittel nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** es 1 bis 99 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 95 Gew.-% Paramylon und 1 bis 99 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 95 Gew.-% des weiteren Trägers Collagen, enthält.

4. Mittel nach Anspruch 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet, daß** es zur lokalen und / oder topischen Applikation von biologisch aktiven Wirkstoffen dient, und erhältlich ist durch Umsetzung einer wasserenthaltenden Mischung des/der vorgenannten Träger(s) sowie gegebenenfalls biologisch aktiver Wirkstoffe, Abkühlung und anschließende Gefrier-trocknung des gebildeten Gels.

5. Mittel nach Ansprüchen 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet, daß** dieses weiterhin Spinnfasern, Calciumionen, kosmetisch und pharmazeutisch aktive Wirkstoffe und micellenbildende Stoffe enthält, welche vor der Gefriertrocknung hinzugefügt werden.

6. Mittel nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** es 25 bis 75 Gew.-% Paramylon und 25 bis 70 Gew.-% modifizierte Polysaccharide sowie 5 bis 15 Gew.-% Wasser enthält.

7. Mittel nach vorstehenden Ansprüchen, **dadurch gekennzeichnet, daß** es als modifizierte Polysaccharide filmbildende Bindemittel enthält.

8. Mittel nach vorstehenden Ansprüchen, **dadurch gekennzeichnet, daß** es als modifizierte Polysaccharide Celluloseether- oder -esterderivate enthält.

9. Mittel nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet, daß** es zusätzlich Celluloseester, Polyester oder Polyvinylalkohol als Spinnfasern enthält.

10. Mittel nach Anspruch n 1 bis 9, **dadur h gekennzeichnet hn t, daß** es 3 bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 3 bis 15 Gew.-% Spinnfasern nthält.

11. Mitt l nach einem der Ansprüche 8 bis 10, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Spinnfasern ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Celluloseestern, Polyestern, Polyamid, Polyvinylalkohol, Wolle, Baumwolle, Seide und Viskosefasern.

12. Mittel nach einem der Ansprüche 8 bis 11, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Spinnfasern eine Länge von 3 bis 30 mm und einen Titer von 1 bis 6 dtex aufweisen.

13. Mittel nach den Ansprüchen 1 bis 12, **dadurch gekennzeichnet, daß** es zusätzliche pflanzliche und/oder tierische Proteine enthält.

14. Mittel nach Ansprüchen 1 bis 13, **dadurch gekennzeichnet, daß** es zusätzlich Glucosaminoglucane enthält.

15. Mittel nach Anspruch 14, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Glucosaminoglucane ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Hyaluronsäure, deren Derivate und/oder Chondroitinsulfat.

16. Mittel nach Ansprüchen 1 bis 15, **dadurch gekennzeichnet, daß** es micellenbildende Stoffe enthält.

17. Mittel nach Anspruch 16, **dadurch gekennzeichnet, daß** die micellenbildenden Stoffe Isoparaffine sind.

18. Mittel nach Ansprüchen 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet, daß** der Träger als biologisch aktive Wirkstoffe kosmetische und/oder pharmazeutische Wirkstoffe enthält.

19. Mittel nach Anspruch 18, **dadurch gekennzeichnet, daß** es die Wirkstoffe in einer Menge von 0,1 bis 50 Gew.-%, insbesondere 3 bis 30 Gew.-% enthält.

20. Mittel nach einem der Ansprüche 18 oder 19, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Wirkstoffe in verkapselter Form vorliegen.

21. Mittel nach Anspruch 20, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Wirkstoffe in liposomalen oder liposomenähnlichen Vesikeln verkapselt sind.

22. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 21, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Mittel durch Calciumionen feuchtigkeitsstabilisiert ist.

23. Verwendung d s Mitt ls nach Anspruch n 1 bis 22 als Wundauflage, insb sonder Drug Delivery System oder als Bestandteil von transdermalen

Pflastern.

24. Verwendung einer gefriergetrockneten Mittel nach Ansprüchen 1 bis 22 als Gesichtspackung oder Gesichtsmaske.

5

25. Verfahren zur Herstellung des gefriergetrockneten Paramylon / Trägers nach Ansprüchen 1 bis 22 durch

10

- Kultivierung von *Euglena*-Zellen in einem Kultumedium
- Abtrennung der *Euglena*-Zellen aus dem Kultumedium
- Isolierung des Paramylons aus den *Euglena*-Zellen
- Reinigung des Paramylons
- Umsetzung des Paramylons, gegebenenfalls modifizierter Polysaccharide und sonstiger Träger sowie gegebenenfalls biologisch aktiver Wirkstoffe
- Abkühlung und anschließende Gefrier Trocknung.

15

20

26. Verfahren nach Anspruch 25, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Isolierung des Paramylons aus den *Euglena*-Zellen ohne Zusatz organischer Lösungsmittel aber durch Zugabe wenigstens eines Tensids erfolgt.

25

30

27. Verfahren nach Ansprüchen 25 oder 26, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Kultivierung der *Euglena*-Zellen als Fed-Batch-Kultivierung durchgeführt wird.

35

28. Verfahren nach Ansprüchen 25 bis 27, **dadurch gekennzeichnet**, daß für die Isolierung des Paramylons aus den *Euglena*-Zellen ein weitgehend biologisches abbaubares Tensid eingesetzt wird, welches ausgewählt ist aus nicht-ionischen oder anionischen Tensiden.

40

29. Mittel nach Ansprüchen 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß es zur peroralen Verabreichung dient und wenigstens einen Träger komprimiert enthält, wobei der Träger nach der Expansion im Magen eine schwammartige Struktur aufweist.

45

31. Mittel nach Ansprüchen 1 bis 3 oder 29, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Träger mit Collagenstruktur die Aminosäuren Glycin und Hydroxyprolin enthält.

50

32. Mittel nach Anspruch 1 bis 3 oder 29 bis 30, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Träger aus dem Stamm *Porifera*, insbesondere der Klasse *Demospongiae* stammt.

55

33. Mittel nach Ansprüchen 1 bis 3 oder 29 bis 31, **dadurch gekennzeichnet**, daß der vor der Komprimierung schwammartige Träger eine Dichte von 0,005 bis 1 g/cm<sup>3</sup>, vorzugsweise 0,01 bis 0,1 g/cm<sup>3</sup> aufweist.

34. Mittel nach Ansprüchen 1 bis 3 oder 29 bis 32, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Träger nicht verkapselt ist.

35. Mittel nach Ansprüchen 1 bis 3 oder 29 bis 33, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Träger die Form einer Tablette, vorzugsweise einer Oblongtablette, aufweist.

36. Mittel nach Anspruch 34, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Tablette einen löslichen Überzug aufweist.

37. Mittel nach Ansprüchen 1 bis 3 oder 29 bis 35, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Träger weiterhin wenigstens einen Wirkstoff und/oder Zusatzstoff enthält.

38. Mittel nach Anspruch 37, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Wirkstoff in einer Matrix, Umhüllung, Einbettung und/oder einem anderen die Freisetzung steuernden Trägermaterial enthalten ist.

39. Mittel nach Ansprüchen 1 bis 3, 29 bis 32 und/oder 36 bis 37, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Träger verkapselt ist.

40. Verfahren zur Herstellung des Mittels nach Ansprüchen 1 bis 3 und/oder 29 bis 39, **dadurch gekennzeichnet**, daß man einen feinporigen gefriergetrockneten Schwamm mit einer Dichte von 0,005 bis 1 g/cm<sup>3</sup>, der gegebenenfalls vor dem Preßvorgang mit wenigstens einem Wirkstoff und/oder Zusatzstoff behandelt worden ist, gegebenenfalls in Gegenwart eines Formtrennmittels auf die Hälfte bis ein Fünftel, vorzugsweise ein Drittel bis Dreißigstel seiner Ursprungsgröße verpreßt und gegebenenfalls mit einer in Magensaft löslichen Kapsel umgibt.

41. Verfahren nach Anspruch 40, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Preßvorgang wenigstens einstufig, vorzugsweise wenigstens zweistufig durchgeführt wird.

42. Verfahren nach Ansprüchen 40 oder 41, **dadurch gekennzeichnet**, daß der feinporige Schwamm mit einer Trägerschicht für mindestens einen Wirkstoff versehen wird, in dem die Trägerschicht in an sich bekannter Weise nach der Herstellung von Schichttablets auf den vorkomprimierten Schwamm aufgepreßt wird.

**43.** Mittel nach Ansprüchen 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet, daß** es zur parenteralen Verabreichung dient, insbesondere als Depot-Implantat.

**44.** Verwendung des Mittels nach Ansprüchen 1 bis 3 oder erhältlich nach Ansprüchen 40 bis 42 zur Nahrungsergänzung, insbesondere an Vitaminen, Mineralien, Fettsäuren und/oder Ballaststoffen. 5

**45.** Verwendung des Mittels nach Ansprüchen 1 bis 3 oder erhältlich nach Ansprüchen 40 bis 42 zur Verabreichung wenigstens eines, wenigstens zum Teil löslichen pharmakologisch wirksamen Stoffes, vorzugsweise mit lokaler oder systemischer Wirkung, insbesondere zur modifizierten Wirkstofffreisetzung. 10 15

**46.** Verwendung des Mittels nach Ansprüchen 1 bis 3 oder erhältlich nach Ansprüchen 40 bis 42 zur Herstellung eines Arzneimittels zur therapeutischen oder prophylaktischen Behandlung von Erkrankungen des Verdauungstraktes, insbesondere von Magenenerkrankungen wie Magenschleimhautentzündungen. 20 25

**47.** Verwendung des Mittels nach Ansprüchen 1 bis 3 oder erhältlich nach Ansprüchen 40 bis 42 als Magenverweilform. 30

30

35

40

45

50

55

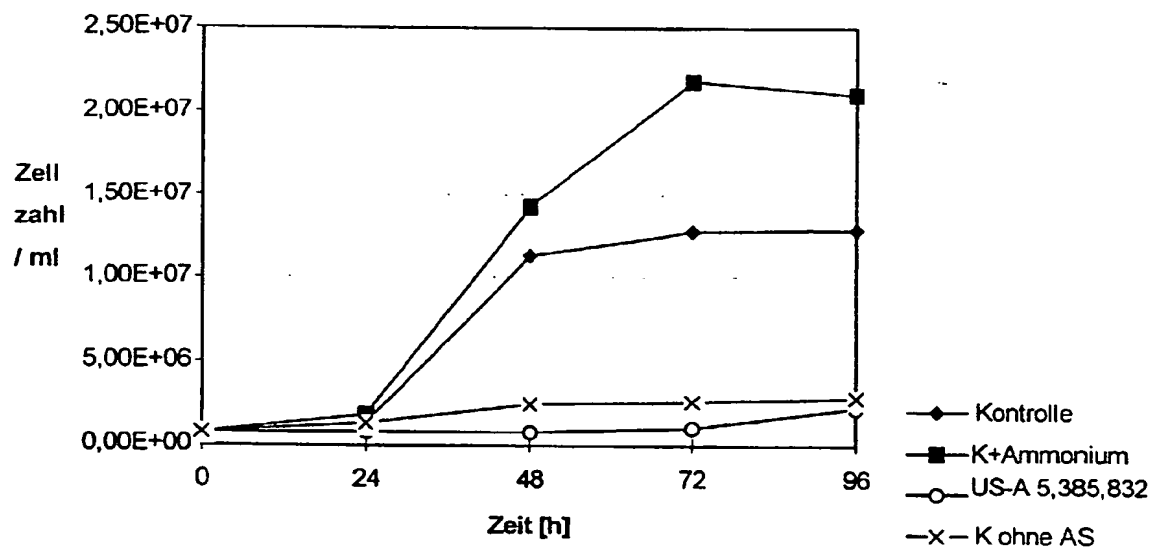


Fig. 1

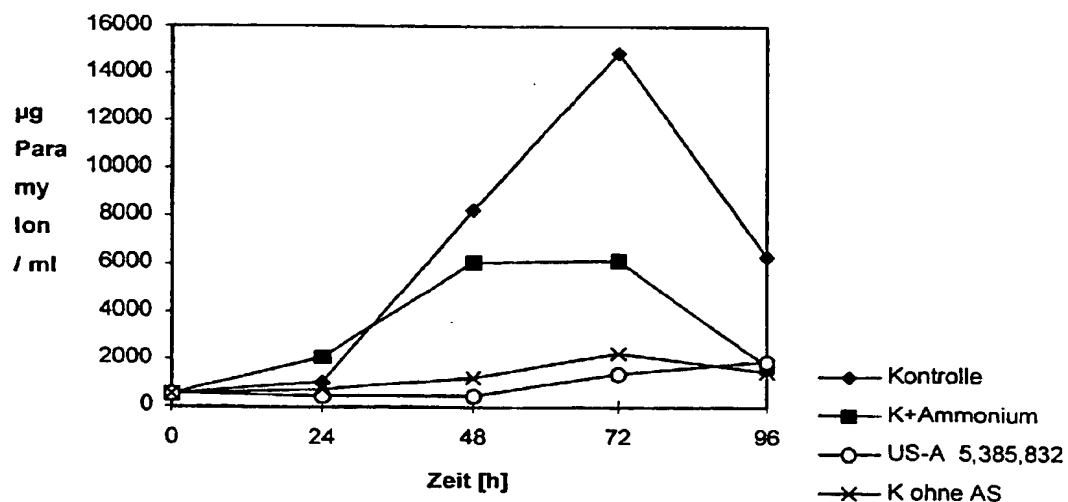


Fig. 2



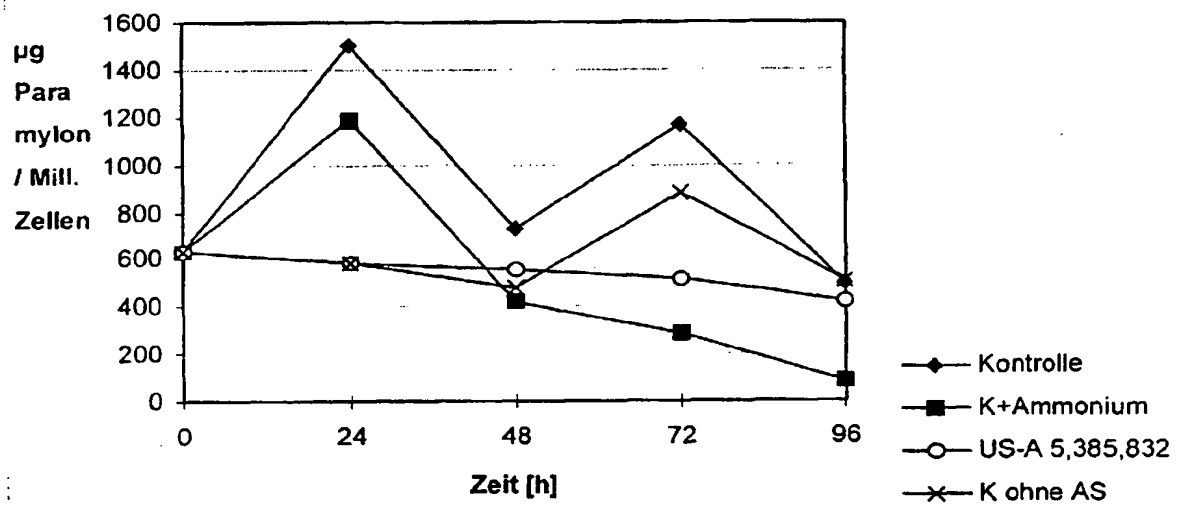


Fig. 3



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 99 10 2499

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                     |                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Kategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile                                                                                                                                                                                       | Betrifft Anspruch                                   | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6) |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | WO 99 01166 A (COLOPLAST A/S)<br>14. Januar 1999<br>* Zusammenfassung *<br>* Seite 3, Zeile 23 - Zeile 25 *<br>* Seite 5, Zeile 6 - Zeile 14 *<br>* Seite 10, Zeile 1 - Zeile 8 *<br>* Seite 11, Zeile 1 - Zeile 7 *<br>* Seite 14, Zeile 4 - Seite 15, Zeile 11 *<br>--- | 1, 5, 9,<br>19, 24, 45                              | C08L5/00<br>A61L15/28<br>A61K9/20       |
| D, A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | DE 43 28 329 A (OTTO SUWELACK NACHF. GMBH)<br>3. März 1994<br>* das ganze Dokument *<br>---                                                                                                                                                                               | 1-23                                                |                                         |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | US 4 774 093 A (FMC CORPORATION)<br>27. September 1988<br>* Zusammenfassung *<br>* Spalte 1, Zeile 30 - Zeile 35 *<br>---                                                                                                                                                 | 1, 2                                                |                                         |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | EP 0 792 653 A (JOHNSON & JOHNSON MEDICAL INC.)<br>3. September 1997<br>* Zusammenfassung: Ansprüche *<br>---                                                                                                                                                             | 1, 5, 45                                            |                                         |
| D, A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | DE 297 23 220 U (OTTO SUWELACK NACHF. GMBH)<br>28. Mai 1998<br>* Ansprüche *<br>-----                                                                                                                                                                                     | 1, 30                                               |                                         |
| Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                     | RECHERCHIERTE<br>SACHGEBIETE (Int.Cl.6) |
| Forschungsort<br><b>DEN HAAG</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                           | Abschlußdatum der Recherche<br><b>25. Juni 1999</b> | Prüfer<br><b>Mazet, J-F</b>             |
| <p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet<br/> Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie<br/> A : technologischer Hintergrund<br/> O : mündliche Offenbarung<br/> P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze<br/> E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist<br/> D : in der Anmeldung angeführtes Dokument<br/> L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument</p> <p>&amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                     |                                         |

EPO FORM 1503 03 82 (P04C03)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT  
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 99 10 2499

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Daten des Europäischen Patentamts am  
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

25-06-1999

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentedokument |   | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie |              | Datum der<br>Veröffentlichung |
|-----------------------------------------------------|---|-------------------------------|-----------------------------------|--------------|-------------------------------|
| WO 9901166                                          | A | 14-01-1999                    | AU                                | 7908798 A    | 25-01-1999                    |
| DE 4328329                                          | A | 03-03-1994                    | JP                                | 6211623 A    | 02-08-1994                    |
| US 4774093                                          | A | 27-09-1988                    | DE                                | 3621303 A    | 08-01-1987                    |
|                                                     |   |                               | GB                                | 2176795 A, B | 07-01-1987                    |
|                                                     |   |                               | JP                                | 62030102 A   | 09-02-1987                    |
|                                                     |   |                               | SE                                | 8602805 A    | 26-12-1986                    |
| EP 792653                                           | A | 03-09-1997                    | GB                                | 2310668 A    | 03-09-1997                    |
|                                                     |   |                               | AU                                | 1261097 A    | 04-09-1997                    |
|                                                     |   |                               | CA                                | 2198569 A    | 28-08-1997                    |
|                                                     |   |                               | JP                                | 9327507 A    | 22-12-1997                    |
|                                                     |   |                               | ZA                                | 9701745 A    | 27-08-1998                    |
| DE 29723220                                         | U | 28-05-1998                    | DE                                | 19739031 A   | 11-03-1999                    |
|                                                     |   |                               | AU                                | 7864098 A    | 18-03-1999                    |
|                                                     |   |                               | CA                                | 2245754 A    | 05-03-1999                    |
|                                                     |   |                               | EP                                | 0901792 A    | 17-03-1999                    |

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

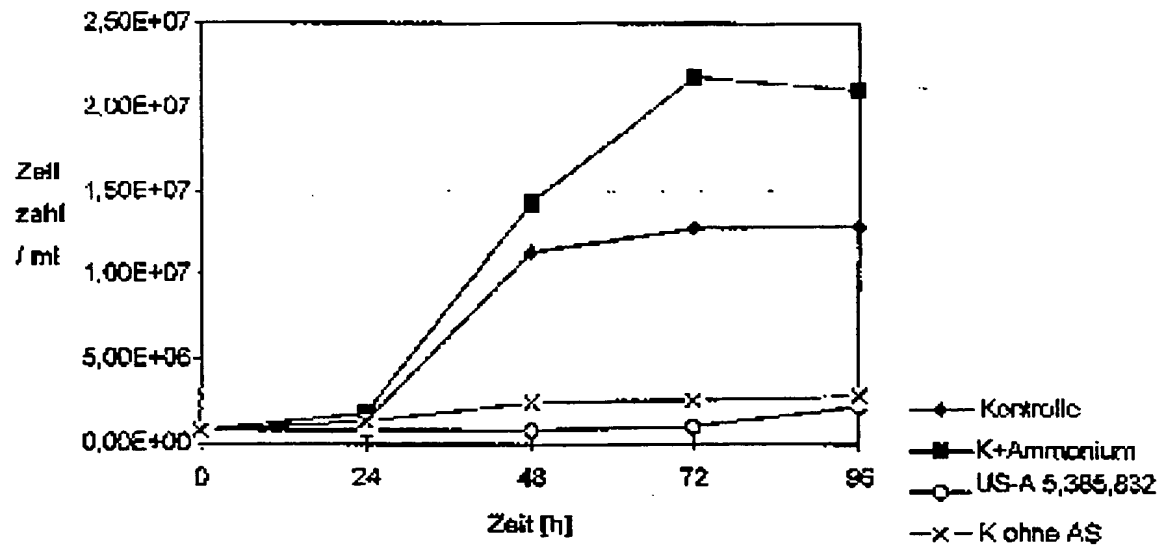


Fig. 1

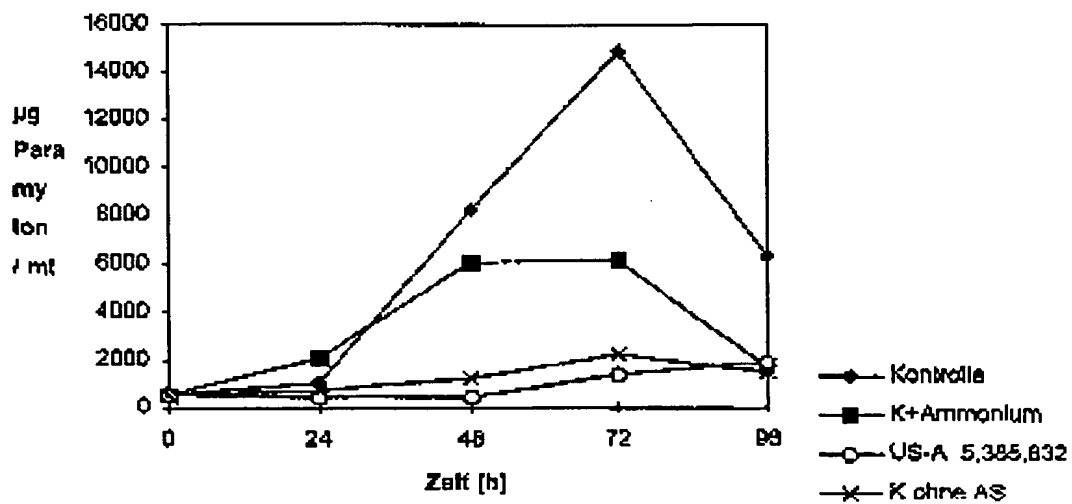


Fig. 2

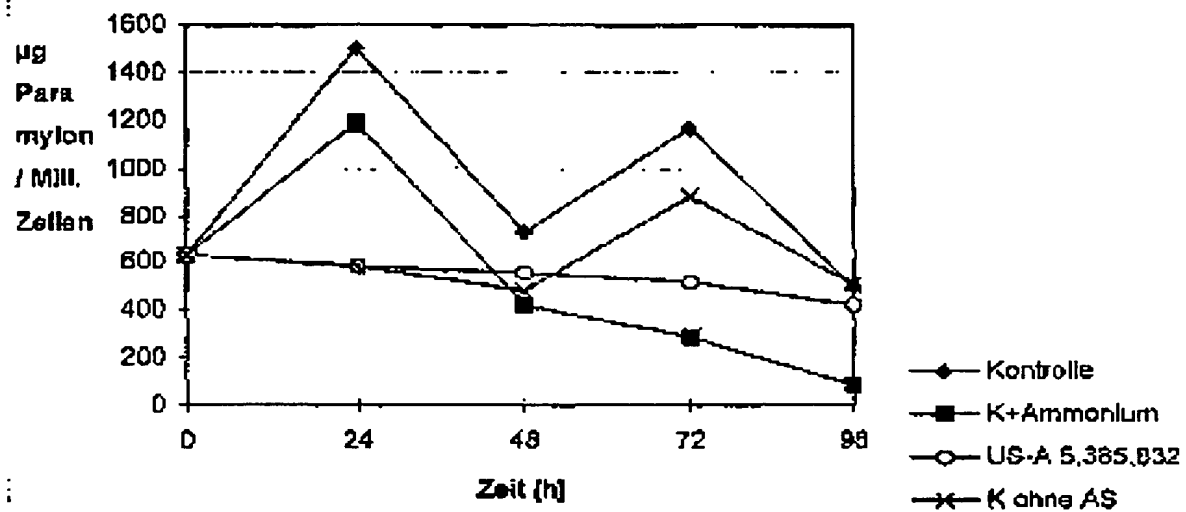


Fig. 3